



Rekomendacja nr 25/2017

z dnia 27 kwietnia 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego, Rixubis,
nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX
(rDNA), 250 j.m.; Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki
czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 500 j.m.; Rixubis, nonacog gamma,
rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 1000 j.m.;
Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik
krzepnięcia IX (rDNA), 2000 j.m.; Rixubis, nonacog gamma,
rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 3000 j.m.,
w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci
z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 250 j.m., kod EAN: 5909991210090;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 500 j.m., kod EAN: 5909991210106;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 1000 j.m., kod EAN: 5909991210120;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 2000 j.m., kod EAN: 5909991210137;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 3000 j.m., kod EAN: 5909991210144,

W ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, z odpłatnością dla pacjenta: bezpłatnie oraz w ramach istniejącej grupy limitowej 1091.1, *Factor IX coagulationis humanus recombinata*.



Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody uzasadniają refundację terapii przy użyciu nonacog gamma w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B

Odnalezione badania wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii w odniesieniu do takich punktów końcowych jak: roczna częstość krwawień, skuteczność hemostatyczna. Jednakże brak jest badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących nonacog gamma z nonacog alfa, który stanowi bezpośredni komparator dla wnioskowanej technologii.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie wnioskowanej interwencji w rocznym horyzoncie czasowym, w miejsce nonacog alfa jest tańsze. Jednakże interpretując ten wynik należy mieć na uwadze kluczowe ograniczenie o braku badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Rixubis z komparatorem (BeneFIX) we wnioskowanej populacji pacjentów. W związku z powyższym przyjęcie założenia odnośnie braku różnic w efektywności klinicznej jest obciążone niepewnością.

Zgodnie z przedstawionymi przez wnioskodawcę wynikami analizy wpływu na budżet wprowadzenie omawianej technologii spowoduje zmniejszenie wydatków z perspektywy płatnika publicznego. Jednakże dawkowanie czynnika krzepnięcia przyjęto na podstawie zapisów dotyczących schematów dawkowania w programie lekowym. W rzeczywistości średnia dawka czynnika krzepnięcia może być inna, zarówno pod względem dawki jednostkowej jak i tygodniowej liczby podań.

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie wskazują na wyższość któregokolwiek z rekombinowanych koncentratów czynnika IX, uznając je za równocenne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 250 j.m., kod EAN: 5909991210090 – proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 500 j.m., kod EAN: 5909991210106 – proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 1000 j.m., kod EAN: 5909991210120 – proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 2000 j.m., kod EAN: 5909991210137 – proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 3000 j.m., kod EAN: 5909991210144 – proponowana cena zbytu netto [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1091.1, *Factor IX coagulationis humanus recombinante*. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Hemofilia typu B (syn. choroba Christmasy) jest dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi związanym z chromosomem X (podobnie jak hemofilia typu A), spowodowanym niedoborem czynnika krzepnięcia IX (FIX *ang. factor IX*). Następstwem niedoboru czynnika IX jest powstanie skrzepu o słabej strukturze, który łatwo ulega rozpadowi, co objawia się skłonnością do nadmiernych krwawień. Wyróżnia się 3 postaci hemofilii typu B w zależności od stężenia FIX: ciężką <1% normy, umiarkowaną 1-5% normy i łagodną >5-50% normy. W następstwie niedoboru czynników VIII lub IX nie jest wytwarzana dostateczna ilość trombiny przekształcającej fibrynogen w fibrynę.

Hemofilia występuje z częstością 1 na 10 000 urodzeń. Szacuje się, że 80–85% wszystkich chorych na hemofilię choruje na hemofilię A, a jedynie 15–20% na hemofilię B. Według danych Światowej Federacji Hemofilii (World Federation of Haemophilia; WFH) opublikowanych w 2010 r., liczba chorych na hemofilię na świecie wynosi około 400 000. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców. U około 30–50% polskich chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest negatywny.

Naturalny przebieg choroby, zwłaszcza ciężkiej postaci, prowadzi do poważnego uszkodzenia stawów w następstwie krwawień oraz przedwczesnej śmierci w wyniku trudnych do opanowania krwawień.

Alternatywna technologia medyczna

Według odnalezionych wytycznych leczenie hemofilii typu B powinno opierać się na stosowaniu osoczo pochodnych oraz rekombinowanych koncentratów czynnika IX. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17) we wnioskowanym wskazaniu refundowany jest jeden produkt leczniczy będący rekombinowanym czynnikiem IX – BeneFIX (nonacog alfa) i to on stanowi technologię alternatywną dla wnioskowanej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Rixubis zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonacog gamma). Jest to czynnik krzepnięcia zależny od witaminy K, syntetyzowany w wątrobie. Czynnik IX jest aktywowany przez czynnik XIa w wewnętrznym szlaku krzepnięcia oraz przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w zewnętrznym szlaku krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VIII aktywuje czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do powstania skrzepu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego stosowanie Rixubis jest zalecane w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX). Wnioskowane wskazanie jest węższe od zarejestrowanego gdyż omawiana technologia została ograniczona do pacjentów w wieku 0-18 lat oraz zawężenie odnosi się również do ciężkiej postaci hemofilii oraz do pacjentów wcześniej nieleczonych czynnikami osoczo pochodnymi.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 35 publikacji opisujących 21 badań:

- 2 dotyczące wnioskowanej technologii
 - PAEDIATRIC - prospektywne badanie II/III fazy, bez grupy kontrolnej. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy lub 50 dni EDs (dni ekspozycji ang. exposure days). Do badania włączono 23 pacjentów.
 - PIVOTAL – prospektywne badanie fazy I/III składające się z 2 części:
 - Randomizowanej, zaślepionej fazy cross-over oceniającej parametry farmakokinetyczne. Włączono 25 pacjentów;
 - Fazy open – label oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. Włączono 73 pacjentów.Okres obserwacji badania wynosił 6 miesięcy lub 50 dni Eds;
- 7 dotyczących komparatora:
 - Korth-Bradley 2016 – wieloośrodkowe prospektywne badanie otwarte. Okres obserwacji wynosił 6-12 mies. (min. 30 ED). Do badania włączono 23 pacjentów;
 - Kavakli 2016 – wieloośrodkowe badanie otwarte składające się z 2 części:
 - I faza leczenia doraźnego – okres obserwacji wynosił 6 miesięcy;
 - II faza profilaktyka – okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.Do badania włączono 25 pacjentów;
 - Monahan 2010 – prospektywne badanie otwarte pediatrycznych chorych na hemofilię B., średni czas trwania badania: 31,3 tyg. (zakres: 7,9- 65,3 tyg.). Do badania włączono 25 pacjentów;
 - Lambert 2007 – prospektywne badanie jednoramienne. Okres obserwacji wynosił 32 tygodnie. Do badania włączono 34 pacjentów;
 - Shapiro 2005 – jednoramienne badanie otwarte. Mediana okresu obserwacji wynosiła 37 miesięcy. Do badania włączono 63 pacjentów;
 - Roth 2001 – prospektywne badanie jednoramienne. Mediana okresu obserwacji wynosiła 106 tygodni. Do badania włączono 56 pacjentów;
 - Valentino 2014 – randomizowane badanie skrzyżowane podzielone na 4 fazy:
 - I faza- Leczenie doraźne: dawka wg. zaleceń lekarza – okres obserwacji wynosił 16 tygodni;
 - II faza RCT- profilaktyka: 100 IU/kg podawany 1 raz tyg. lub 50 IU/kg podawany 2 razy tyg. – okres obserwacji wynosił 16 tygodni;
 - III faza- leczenie doraźne: dawka wg. zaleceń lekarza – okres obserwacji wynosił 8 tygodni;
 - IV faza RCT- profilaktyka: 100 IU/kg podawany 1 raz tyg. lub 50 IU/kg podawany 2 razy tyg – okres obserwacji wynosił 16 tygodni.Do badania włączono 50 pacjentów;

Wiarygodność metodologiczna badań jednoramiennych PAEDIATRIC i PIVOTAL dotyczących preparatu Rixubis została oceniona w skali NICE jako wysoka (7 punktów). Dane dotyczące odsetka pacjentów,

którzy przedwcześnie przegrali swój udział w badaniu, zaprezentowano wyłącznie w badaniu PIVOTAL. Natomiast w badaniu PEDIATRIC nie przedstawiono informacji o utracie z badania.

W badaniach dotyczących preparatu BeneFIX wiarygodność metodologiczna odnalezionych badań jednoramiennych została oceniona na 7 z 8 punktów (Lambert 2007, Monahan 2010, Roth 2001 Shapiro 2005, Kavakli 2016) lub 6 z 8 punktów (Korth-Bradley 2016) w skali NICE. Ocenę badań obserwacyjnych obniżono ze względu na brak informacji o konsekwentnej rekrutacji pacjentów, a w przypadku badania Korth-Bradley 2016 również za brak analizy wyników w warstwach.

Skuteczność

Badanie PAEDIATRIC obejmowało 23 pacjentów pediatrycznych leczonych profilaktycznie rFIX (wlewy dożylnie 2 razy w tygodniu, średnia dawka: 55,51 IU/kg) przez co najmniej 3 miesiące. Podczas trwania badania u 9 pacjentów wystąpiło łącznie 26 epizodów krwawień. U 14 pacjentów, wartość średnia (SD) wskaźnika rocznej częstości krwawień (ABR – ang. *annualized bleeding rate*) dla wszystkich krwawień wyniosła 2,0 (2,38). Najwięcej krwawień wystąpiło na skutek urazu (23) i nie obejmowały stawów (19). Większość krwawień (88,5%) ustępowało po 1-2 wlewach koncentratu rFIX (Rixubis) przy średniej dawce leczenia krwawień 94 IU/kg. Analiza dwóch grup wiekowych (n=9 poniżej 6 lat; n=8 w wieku 6-12 lat) nie wykazała zależności pomiędzy częstością krwawień, ich etiologią czy umiejscowieniem a wiekiem pacjenta, w każdej z grup dominowały krwawienia o etiologii pourazowej i nie obejmujące stawów.

W badaniu PIVOTAL wśród 56 pacjentów (dorośli i dzieci), którzy otrzymywali profilaktykę (podanie dożylnie rFIX 2 razy w tygodniu w średniej dawce 50,5 IU/kg) przez minimum 3 miesiące, 24 (42,9%) chorych nie doświadczyło krwawienia natomiast wśród innych 32 pacjentów wystąpiło 115 epizodów krwawień. Mediana wskaźnika ABR dla wszystkich krwawień wyniosła 1,99 (zakres 0-23,4) natomiast wartość średnia (SD) 4,26 (5,80). Do kontrolowania występujących krwawień stosowano zazwyczaj jeden lub dwa wlewy rFIX niezależnie od umiejscowienia/etiologii krwawienia. W przypadku krwawień pourazowych stosowano wyższe dawki niż w przypadku krwawień spontanicznych (70 IU/kg vs. 52,3 IU/kg), dawka wzrastała wraz z stopniem ciężkości krwawienia.

W 7 badaniach z użyciem komparatora - BeneFIX wartość wskaźnika ABR dla wszystkich krwawień (średnia) plasowała się w zakresie od 2,6-4,8. W dwóch badaniach oceniających skuteczność produktu leczniczego BeneFIX w których populacje stanowili pacjenci pediatryczni analogicznie jak w badaniu PAEDIATRIC większość krwawień stanowiły krwawienia pourazowe (Monahan 2010, Shapiro 2005) i pozastawowe (Monahan 2010).

Właściwości farmakokinetyczne

Ocena parametrów farmakokinetycznych (PK, ang. *pharmacokinetic assesment*) preparatu Rixubis została przeprowadzona w 3 badaniach (PIVOTAL, PAEDIATRIC, SURGICAL). Jedynie badanie PIVOTAL posiadało randomizowaną fazę skrzyżowaną bezpośrednio porównującą dwa rekombinowane koncentraty czynników krzepnięcia (Rixubis vs. BeneFIX). Badanie SURGICAL i PAEDIATRIC stanowiły jednoramienne próby określające PK preparatu Rixubis. W badaniach główne oceniane parametry farmakokinetyczne stanowiły:

- odzysk in vivo FIX mierzony 30 min. po infuzji (IR, ang. *incremental recovery*);
- stopień wchłaniania preparatu, mierzony jako pole powierzchni pod krzywą stężenia w funkcji czasu (AUC_x , ang. *area under the plasma concentration vs. time curve*, AUC_{0-72h} : PIVOTAL i SURGICAL, $AUC_{0-\infty}$: PAEDIATRIC);
- stężenie maksymalne po infuzji FIX (C_{max}) oraz okres półtrwania aktywności FIX ($T_{1/2}$).

W badaniu PAEDIATRIC podczas 26 tyg. okresu obserwacji parametry farmakokinetyczne zostały ocenione po 4 infuzjach koncentratu rFIX. Analiza grup wiekowych wykazała wyższy odzysk in vivo (IR) dla podgrupy pacjentów wieku 6-12 lat niż w grupie pacjentów młodszych, wartości średnie IR

utrzymywały się na stałym poziomie przez cały okres badania (w tabeli wynik średni po 1 infuzji) co może wskazywać na brak występowania inhibitora przeciw FIX. Czas półtrwania FIX ($T_{1/2}$) był dłuższy u pacjentów <6 roku życia w porównaniu do kohorty w wieku od 6 do 12 lat.

W randomizowanej fazie typu cross-over w badaniu PIVOTAL zostały ocenione parametry farmakokinetyczne po podaniu preparatu Rixubis / BeneFIX (dawka: 75 ± 5 IU/kg), okres wash-out pomiędzy podaniami wynosił 5-7 dni. Zebrane dane wykazały równoważność PK pomiędzy zastosowaną interwencją a komparatorem, wniosek autorów jest oparty wynikiem porównania parametru AUC_{0-72h} obu koncentratów rFIX dla którego 90% przedział ufności zawierał się pomiędzy 103% a 109% co spełniało zdefiniowany wcześniej przedział równoważności parametru AUC_{0-72h} : 80%-125%. Odzysk in vivo po 30 minutach od infuzji (IR) podobnie jak w badaniu PAEDIATRIC był stały przez cały okres badania co sugeruje brak inhibitora przeciw FIX.

Badanie SURGICAL zostało przeprowadzone wśród populacji pacjentów, u których zastosowano leczenie okołoperacyjne/ okołozabiegowe. Wartości PK przedstawione w badaniu odbiegają od tych przedstawionych w 2 poprzednich badaniach, możliwe, że wpływa na to mała liczebność grupy lub odmienny schemat leczenia rFIX.

Jakość życia

Jakość życia w populacji pediatrycznej została oceniona za pomocą następujących narzędzi:

- Peds-QL – generyczny instrumentem jakości życia (HRQoL) zaprojektowanym specjalnie dla populacji pediatrycznej, obejmuje następujące domeny: ogólne zdrowie/aktywność fizyczna, stan emocjonalny, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie w szkole. Instrument ten wykorzystuje 5-punktową skalę: od 0 (nigdy) do 4 (prawie zawsze), im wyższy wynik tym lepsza jakość życia pacjenta. W badaniu PIVOTAL zastosowano Peds-QL u pacjentów w przedziale wiekowym od 12 do 16 roku życia natomiast w badaniu PAEDIATRIC oceniono pacjentów do 12 roku życia (3 kohorty wiekowe: 2-4 lata; 5-7 lat; 8-12 lat);
- Haemo-QoL – narzędzie służące do pomiaru jakości życia u dzieci i młodzieży z hemofilią. Jako instrument specyficzny dla hemofilii ocenia specyficzne aspekty dotyczące hemofilii. Punktacja zawiera się od 0 do 100, im wyższy wynik tym gorsza jakość życia. W badaniu PIVOTAL ocenie poddano pacjentów od 12 do 16 roku życia a w badaniu PAEDIATRIC pacjentów do 12 roku życia.

Wyniki oceny jakości życia w populacji pacjentów pediatrycznych badaniu PIVOTAL wskazują na nieznaczne pogorszenie jakości życia w skali Peds-QL oraz brak zmian w skali Haemo-QoL u 1 pacjenta.

Badanie PAEDIATRIC raportowało poprawę jakości życia (Peds-QL) w kohortach wiekowych: 2-4 lata, 8-12 lat oraz pogorszenie u pacjentów w wieku 5-7 lat. Według specyficznej skali dla hemofilii Haemo-QoL raportowano pogorszenie jakości życia. Wyniki te należy jednak traktować z ostrożnością, gdyż dotyczą one bardzo małych populacji pacjentów

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań odnoszących się do skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo

W badaniach PIVOTAL, PAEDIATRIC nie raportowano przypadków zgonu pacjenta, ciężkich reakcji alergicznych, zdarzeń zakrzepowo zatorowych, wystąpienia inhibitora przeciw FIX czy przeciwciał białka komórki jajnika chomika chińskiego lub rFuryny. Wśród wszystkich pacjentów (N=73) badania PIVOTAL 90 zdarzeń niepożądanych doświadczyło 37 chorych, w tym 4 pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Natomiast w badaniu PAEDIATRIC u 15 na 23 pacjentów wystąpiło 23 AEs (bez ciężkich AEs), 4 SAE wystąpiły u 3 chorych. Pacjenci, którzy w badaniu PAEDIATRIC doświadczyli ciężkich zdarzeń niepożądanych pochodzili z kohorty pacjentów w wieku 6-12 lat. W obu

badaniach oceniających bezpieczeństwo preparatu Rixubis najczęściej raportowanym AEs były nieprawidłowości w testach immunologicznych.

W badaniach dotyczących BeneFIX'u: Monahan 2010, Shapiro 2005 nie odnotowano zgonu któregośkolwiek pacjenta, jednakże raportowano występowanie inhibitorów przeciw FIX u 4 pacjentów (n=1 Monahan 2010, n=3 Shapiro 2005). Innymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były duszności i dreszcze (Shapiro 2005). Najczęstszym AEs była wysypka i bóle brzucha (Shapiro 2005).

W ramach analizy dodatkowej Dodatkowo przedstawiono badanie Solano 2014. Było to prospektywne badanie oceniające odzysk *in vivo* czynnika IX (IR) oraz skuteczność, bezpieczeństwo stosowania koncentratów krzepnięcia pdFIX (Immunine) oraz rFIX (Rixubis) u pacjentów z hemofilią B. Chorzy początkowo byli leczeni preparatem osoczopochodnymi (badanie Immunine pre-treatment, n=47) po czym zostali przetężeni na leczenie preparatem rekombinowanym w ramach badań: PIVOTAL (n=34) i PAEDIATRIC (n=12). Ostatecznie cały cykl leczenia ukończyło 44 pacjentów. W celu uwzględnienia ewentualnego wpływu wieku pacjenta na otrzymane wyniki, pacjenci zostali podzieleni na dwie kohorty ≥ 12 lat oraz < 12 lat.

Odzysk *in vivo* FIX był znacząco niższy po infuzjach koncentratu rFIX w porównaniu do pdFIX w obu grupach wiekowych. Zaobserwowano również że niezależnie od zastosowanego leczenia IR jest niższy u pacjentów młodszych (< 12 lat) niż w przypadku pacjentów starszych (≥ 12 lat).

Skuteczność stosowania pdFIX i rFIX w ramach leczenia profilaktycznego (trwającej min. 3 mies.) została przedstawiona za pomocą wskaźnika rocznej częstości występowania krwawień (ABR). Wyniki ABR dla preparatu Rixubis charakteryzował się niższymi wartościami w porównaniu do ABR oszacowanego dla Immunine. W kohorcie pacjentów w wieku poniżej 12 lat średnia (SD) ABR wyniosła dla Rixubis 2,2 (2,38) vs. 5,7 (7,33) dla Immunine, natomiast dla pacjentów powyżej 12 lat: 2,3 (3,27) Rixubis vs. 4,3 (7,63) Immunine. Częstość krwawień dostawowych i spontanicznych stopniowo zmniejszano podczas leczenia pdFIX i stała się jeszcze niższa po przejściu na leczenie rFIX. Jednakże z powodu, że większość pacjentów przed przystąpieniem do leczenia w ramach profilaktyki za pomocą pdFIX była leczona jedynie doraźnie nie można wnioskować o lepszej skuteczności rFIX.

Zastosowanie preparatu Rixubis u pacjentów wcześniej leczonych Immunine jest bezpieczne. W ramach analizy bezpieczeństwa niniejszego badania nie raportowano przypadków zgonu, ciężkich reakcji alergicznych, zdarzeń zakrzepowych zarówno podczas leczenia pdFIX jak i rFIX. U żadnego z pacjentów nie rozwinął się inhibitor przeciw FIX oraz nie wystąpiły inne specyficzne przeciwciała. Podczas leczenia Immunine wystąpiło 38 zdarzeń niepożądanych u pacjentów 20 /44 z czego u 15 pacjentów miały one nasilenie łagodne, a 8 umiarkowane. W trakcie terapii za pomocą preparatu Rixubis wystąpiło 51 AEs u 25/44 pacjentów z czego u 19 chorych miały one przebieg łagodny a 12 umiarkowany.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- brak jest badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących nonacog gamma z nonacog alfa, który stanowi bezpośredni komparator dla wnioskowanej technologii;
- nie odnaleziono badań dotyczących populacji docelowej: pacjenci do ukończenia 18 r.ż. z ciężką postacią hemofilii B, którzy nie otrzymywali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów pdFIX.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- większość z przedstawionych wyników pochodziła z badań nierandomizowanych o ograniczonej wiarygodności. Ponadto, odnalezione badania różniły się istotnie w obszarach populacji, interwencji oraz metodyki, zatem w ramach niniejszej analizy klinicznej nie można

było przeprowadzić formalnego porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi interwencjami;

- w części prac pacjenci mogli otrzymywać zarówno profilaktykę rutynową, jak i tymczasową, przy czym uzyskane wyniki prezentowano łącznie dla wszystkich chorych, co mogło mieć wpływ na uzyskiwane rezultaty;
- badanie PIVOTAL dotyczy głównie pacjentów dorosłych (tylko 3 na 73 pacjentów było w wieku 12-16 lat, reszta populacji ≥ 16 r.ż., średnia wieku 34,5 lat (mediana 33.0));
- brak jest badań oceniających wpływ interwencji na przeżycie całkowite;
- w badaniach głównych PAEDIATRIC, PIVOTAL stosowana dawka preparatu Rixubis jest odmienna niż wnioskowana.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca w ramach przedłożonych analiz nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent) w rocznym horyzoncie czasowym. Ze względu na sposób finansowania koncentratów czynników krzepnięcia w hemofilii, w szczególności brak uczestniczenia pacjentów w kosztach terapii, wyniki niniejszej analizy z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są takie same. W ramach analizy uwzględniono jedynie koszty koncentratów czynnika krzepnięcia IX wykorzystywanych w pierwotnej profilaktyce krwawień.

Zgodnie z analizą wnioskodawcy stosowanie interwencji wnioskowanej w miejsce komparatora jest tańsze w rocznym horyzoncie czasowym o █████ PLN.

W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusze, w których zmieniano wartości/założenia dla następujących parametrów:

- masa ciała,

- dawkowanie preparatów,
- cena preparatu BeneFIX.

W żadnym z testowanych scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej.

Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności powinny mieć również zastosowanie do oceny efektywności kosztowej. Dlatego też za podstawowe ograniczenie należy uznać brak wysokiej jakości danych klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania produktu leczniczego Rixubis z komparatorem (BeneFIX) we wnioskowanej populacji pacjentów.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- należy zauważyć, że w ramach przetargu numer ZPP-02/17 odnaleziono informację dotyczącą propozycji dostarczenia produktu leczniczego Rixubis (nonacog gamma), przez wnioskodawcę, za cenę 2,68 PLN za 1 j.m., [REDACTED]
- dawkowanie czynnika krzepnięcia przyjęto na podstawie zapisów dotyczących schematów dawkowania w programie lekowym. Założono, że przeciętny pacjent przyjmuje 45 j.m. czynnika na podanie oraz dwie dawki tygodniowo. W rzeczywistości średnia dawka czynnika krzepnięcia może być inna, zarówno pod względem dawki jednostkowej jak i tygodniowej liczby podań.
- w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wnioskodawca nie przedstawił randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad aktualnie refundowaną technologią w związku z czym zachodzą okoliczności art. 13 ust 3 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu za 1 j.m. produktu leczniczego Rixubis oszacowana zgodnie z wyżej wymienionym art. wynosi 2,70 PLN (cena z perspektywy NFZ jest tożsama cenie z perspektywy wspólnej).

Ceny maksymalne za poszczególne opakowania zostały oszacowane następująco:

- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 250 j.m., kod EAN: 5909991210090 – 675 PLN;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 500 j.m., kod EAN: 5909991210106 – 1 350 PLN;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 1000 j.m., kod EAN: 5909991210120 – 2 700 PLN;

- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 2000 j.m., kod EAN: 5909991210137 – 5 400 PLN;
- Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 3000 j.m., kod EAN: 5909991210144 – 8 100 PLN.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach oceny wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania w trzyletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na zakładany sposób finansowania czynników krzepnięcia oraz na aktualny sposób finansowania interwencji w populacji docelowej (program lekowy) dla leków uwzględnionych w analizie wnioskodawcy nie dochodzi do współpłacenia przez pacjentów, a co za tym idzie wyniki z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) są tożsame wynikom z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono jedynie koszty reparatu BeneFIX (nonacog alfa) oraz preparatu Rixubis (nonacog gamma).

W analizie przyjęto, że liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię wynosić będzie: 10 w 2017 roku, 21 w 2018 roku, 24 w 2019 roku.

Wyniki analizy wskazują, że wnioskowana technologia spowoduje zmniejszenie wydatków z perspektywy płatnika publicznego o:

- [] tys. PLN w 2017 roku
- [] tys. PLN w 2018 roku;
- [] tys. PLN w 2019 roku.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- dawkowanie czynnika krzepnięcia przyjęto na podstawie zapisów dotyczących schematów dawkowania w programie lekowym. Założono, że przeciętny pacjent przyjmuje 45 j.m. czynnika na podanie oraz dwie dawki tygodniowo. W rzeczywistości średnia dawka czynnika krzepnięcia może być inna, zarówno pod względem dawki jednostkowej jak i tygodniowej liczby podań;
- cenę preparatu BeneFIX przyjęto na podstawie cen z wykazu leków refundowanych lub na podstawie danych sprzedażowych opublikowanych przez NFZ. Na podstawie odnalezionych

informacji nie jest jasne czy dla tego preparatu istnieje mechanizm podziału ryzyka zawarty między jego producentem a płatnikiem publicznym;

- w analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztowych niż koszt leków. Jednocześnie ze względu na to, że uwzględnione interwencje należą do tej samej grupy leków (skuteczność, sposób podawania i monitorowania leczenia) uwzględnienie innych kategorii kosztowych nie miałyby wpływu na oszacowane wydatki inkrementalne.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Biorąc pod uwagę opinię ekspertów klinicznych Prezes Agencji uważa za zasadne następujące zmiany w programie:

- należy usunąć konieczność badania czasu krwawienia (rzadko wykonywane badanie, o małej wartości, obecnie ma raczej znaczenie historyczne);
- w badaniach wirusologicznych, zaleca się zamiast HBV i HCV metodą PCR, wykonać badania HBsAg i anty-HCV, a w przypadku wyniku pozytywnego, potwierdzić wyniki metodą PCR (spowoduje to obniżenie kosztów).

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca wykazał zmniejszenie wydatków zarówno z perspektywy NFZ oraz wspólnej dlatego też nie przedstawiono analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 10 wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do postępowania w hemofilii:

- Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) 2016
- World Federation of Hemophilia (WFH) 2012
- Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) 2014;
- United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation (UKHCDO) 2008/2011/2013;
- Royal Foundation 'Victoria Eugenia (RFVE) 2008;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) 2016;
- Narodowe Centrum Krwiodawstwa – Wojskowy Instytut Medyczny (NCK-WIM) 2014;
- Australian Haemophilia Centres Directors Organization (AHCDO) 2016.

Według odnalezionych wytycznych leczenie hemofilii typu B powinno opierać się na stosowaniu osoczo pochodnych oraz rekombinowanych koncentratów czynnika IX. W przypadku 6 wytycznych:

1 polskiej (PTHiT) i 5 zagranicznych (MASAC, AHCO, AICE, UKHCO, RFVE) ze względu na mniejsze ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez koncentraty rekombinowane (rFIX) w porównaniu z koncentratami osoczo pochodnymi (pdFIX) preferuje/sugeruje się stosowanie koncentratów rekombinowanych, natomiast preparaty osoczo pochodne powinny być stosowane jedynie w przypadku braku rekombinowanych lub wymogu natychmiastowego rozpoczęcia leczenia (AHCO). Jedynie światowa rekomendacja WFH nie preferuje któregoś rodzaju czynnika, a ewentualne preferencje powinny być zgodne z lokalnymi kryteriami leczenia. Należy także podkreślić, że preparaty rekombinowane charakteryzuje niższy odzysk czynnika IX w porównaniu do produktów osoczo pochodnych a co za tym idzie skuteczne leczenie rFIX będzie obejmowało wyższe dawki niż podanie pdFIX.

Polskie wytyczne PTHiT wskazują, że profilaktyka pierwotna krwawień powinna zostać wdrożona u wszystkich pacjentów z ciężką hemofilią A/B, natomiast u pacjentów, u których nie zastosowano pierwotnej profilaktyki krwawień, należy dążyć do zastosowania profilaktyki wtórnej.

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną. HAS z 16 września 2015 r. Dokument ten rekomenduje wpisanie produktu leczniczego Rixubis na listę leków dopuszczonych do obrotu do stosowania w warunkach szpitalnych, we wskazaniu i dawce zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Rixubis jest refundowany w 11 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych): Czechy, Dania, Francja, Grecja, Holandia, Niemcy, Norwegia, Słowacja, Szwajcaria, Szwecja, Wielkiej Brytania. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosił 100%, z wyjątkiem Czech (45% lub 53%). W tych 2 krajach o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Słowacja, Grecja. We wszystkich krajach oprócz Czech (brak refundacji dawki 2000 j.m.) refundacją objęte były wszystkie dawki wnioskowanego leku.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.02.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.2044.2016.6.KWA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego, Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 250 j.m.; Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 500 j.m.; Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 1000 j.m.; Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 2000 j.m.; Rixubis, nonacog gamma, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA), 3000 j.m., w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 37/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Rixubis (nonacog gamma) kod EAN: 5909991210090, we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67), Stanowiska Rady Przejrzystości nr 38/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Rixubis (nonacog gamma) kod EAN: 5909991210106, we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67), Stanowiska Rady Przejrzystości nr 39/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Rixubis (nonacog gamma) kod EAN: 5909991210120, we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67), Stanowiska Rady Przejrzystości nr 40/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Rixubis (nonacog gamma) kod EAN: 5909991210137, we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67) oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 41/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Rixubis (nonacog gamma) kod EAN: 5909991210144, we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Rixubis (nonacog gamma) kod EAN: 5909991210090, we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Rixubis (nonacog gamma) kod EAN: 5909991210106, we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Rixubis (nonacog gamma) kod EAN: 5909991210120, we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Rixubis (nonacog gamma) kod EAN: 5909991210137, we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)
5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Rixubis (nonacog gamma) kod EAN: 5909991210144, we wskazaniu: zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)
6. Raport nr OT.4351.5.2017. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Rixubis (nonacog gamma) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D 67)” Analiza weryfikacyjna.